

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 8 avril 2024

## **AVIS**

### **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail**

**relatif à l'évaluation d'un produit présenté comme une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour répondre aux besoins nutritionnels des patients de plus de 3 ans en cas de maladies du métabolisme des acides aminés notamment la phénylcétonurie**

---

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.*

*L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.*

*Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.*

*Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).*

*Ses avis sont publiés sur son site internet.*

---

L'Anses a été saisie le 2 décembre 2021 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) pour la réalisation de l'expertise suivante : demande d'évaluation d'un produit présenté comme une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour répondre aux besoins nutritionnels des patients de plus de 3 ans en cas de maladies du métabolisme des acides aminés notamment la phénylcétonurie.

#### **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

La saisine porte sur une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS) dans le cadre de la prise en charge de la phénylcétonurie. Il s'agit d'une boisson prête à l'emploi constituée de glycomacropéptide (GMP) hautement purifié, enrichie en acides aminés, vitamines et minéraux et aromatisée au café mocha. Le produit est destiné aux patients de plus de 3 ans en cas de phénylcétonurie.

Le produit est soumis aux dispositions réglementaires du règlement (UE) n°2016/128 du 25 septembre 2015 relatif aux DADFMS et de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales.

Ce produit appartient à la catégorie des « aliments incomplets du point de vue nutritionnel qui, avec une composition normale ou adaptée pour répondre aux besoins propres à une pathologie, un trouble ou une maladie, ne peuvent pas constituer la seule source d'alimentation », conformément au point 1c de l'article 2 du règlement (UE) n°2016/128.

## 2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) Nutrition humaine. Son travail a débuté par la présentation et la discussion d'un rapport initial rédigé par un rapporteur lors de la séance du 9 novembre 2022. Il s'est achevé par l'adoption des conclusions par le CES réuni le 20 avril 2023.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

L'expertise est basée sur les textes réglementaires relatifs aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales, sur les documents fournis par le pétitionnaire ainsi que sur les références nutritionnelles actualisées (Anses 2011), sur les limites de sécurité pour les vitamines et minéraux (Efsa 2006) et sur les références nutritionnelles pour le phosphore (Efsa 2015).

## 3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

### 3.1.1. Description du produit

Le produit se présente sous la forme d'une boisson prête à l'emploi conditionnée en bouteille de 250 mL. Elle est aromatisée au café mocha et peut être consommée seule ou incorporée à des boissons ou aliments à faible teneur en protéines.

Le pétitionnaire précise que le produit doit être consommé sous contrôle médical et selon les quantités indiquées dans le cadre du régime prescrit.

**Le CES Nutrition humaine ne fait pas de remarque particulière sur ce point.**

### 3.1.2. Population cible

Le produit est destiné aux enfants de plus de 3 ans et aux adultes atteints de phénylcétonurie. Le cas particulier des femmes enceintes ou allaitantes atteintes de phénylcétonurie n'est pas évoqué dans le dossier.

**Le CES Nutrition humaine considère que la population cible du produit est bien définie. Cependant, en l'absence d'information sur l'adéquation de la composition du produit aux besoins des femmes enceintes ou allaitantes atteintes de phénylcétonurie, le CES ne peut pas évaluer l'adéquation du produit pour cette population et considère qu'elle n'est pas la cible du produit.**

### **3.1.3. Composition et analyse nutritionnelle du produit**

Une bouteille de 250 mL apporte 120 kcal, 15 g d'équivalent protéique, 3,5 g de lipides et 7,3 g de glucides. Le produit contient aussi de la choline et est enrichi en vitamines et minéraux.

#### Apports en protéines et en acides aminés

Le GMP, pauvre en acides aminés aromatiques et donc en phénylalanine, constitue la principale source d'acides aminés dans le produit. Le pétitionnaire indique également que cinq acides aminés sont ajoutés : l'histidine, le tryptophane, la leucine, l'arginine et la tyrosine en justifiant l'intérêt de leur ajout. La liste des ingrédients mentionne aussi la présence de glycine et d'acétate de lysine.

**Le CES Nutrition humaine note que le pétitionnaire ne justifie pas l'intérêt des ajouts en glycine et lysine dans le produit.**

La teneur déclarée en équivalent protéique du produit par le pétitionnaire est de 6 g pour 100 g. La teneur du produit en phénylalanine est de 15 mg par bouteille, soit l'équivalent de 0,75 part<sup>1</sup> de phénylalanine.

**Le CES Nutrition humaine souligne que cet apport devra être pris en compte dans le calcul du nombre de parts de phénylalanine consommées quotidiennement.**

Concernant le profil en acide aminés du produit, les teneurs en histidine, isoleucine, leucine, lysine, acides aminés aromatiques (phénylalanine + tyrosine, apportés à près de 99 % sous forme de tyrosine), thréonine, tryptophane et valine sont supérieures aux références définies par l'Organisation des Nations-Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (FAO 2013).

La teneur du produit en acides aminés soufrés (méthionine + cystéine) est à l'inverse très inférieure à celles des profils de référence de la FAO/OMS correspondant aux enfants à partir de 3 ans et aux adultes (la teneur du produit en acides aminés soufrés est de 1,04 g/100 g de protéines tandis que les teneurs recommandées sont de 2,30 g/100 g de protéines).

Les simulations proposées par le pétitionnaire suggèrent que, pour les 3-10 ans, le produit peut être utilisé seul, c'est-à-dire sans association à une autre DADFMS, et contribuer à près de 70 % de l'apport protéique total des enfants. Le reste de l'apport protéique provient d'aliments dont la consommation par les patients atteints de phénylcétonurie est autorisée. Il s'agit majoritairement des fruits et légumes dont l'apport en acides aminés soufrés est négligeable.

**Le CES Nutrition humaine note que dans ces conditions, et bien que les apports protéiques totaux des patients estimés par les simulations du pétitionnaire soient supérieurs aux recommandations de l'Anses pour les tranches 4-6 ans et 7-10 ans**

---

<sup>1</sup> Pour mémoire, 1 part apporte 20 mg de phénylalanine.

**considérées pour établir les repères du PNNS pour les enfants (Anses 2019), les apports en acides aminés soufrés sont inférieurs aux besoins pour ces différentes tranches d'âge. Il en résulte un risque d'apport insuffisant pouvant affecter la croissance des enfants.**

Pour les tranches d'âge au-delà de 10 ans, les simulations fournies par le pétitionnaire proposent des simulations d'association du produit avec deux autres DADFMS pour patients atteints de phénylcétonurie. L'un est un mélange d'acides aminés dont la teneur en acides aminés soufrés est de 5,28 g/100 g de protéines et l'autre un produit à base de GMP avec une teneur en acides aminés soufrés de 1,08 g/100 g de protéines. Compte tenu des consommations proposées pour chacune de ces trois DADFMS, les teneurs en acides aminés soufrés des mélanges protéiques provenant de leur association sont de :

- 2,02 g/100 g pour les 11-14 ans ;
- 2,81 g/100 g pour les 15-17 ans ;
- 2,41 g/100 g pour les femmes adultes ;
- 3,11 g/100 g pour les hommes adultes.

**Le CES Nutrition humaine remarque qu'à partir de 10 ans, le pétitionnaire ne fournit que des simulations associant le produit avec d'autres aliments protéiques adaptés aux patients atteints de phénylcétonurie, sans justifier ces associations.**

**Le CES Nutrition humaine note cependant que, dans un contexte d'apports totaux en protéines supérieurs aux besoins, les teneurs en acides aminés soufrés des mélanges protéiques provenant des trois DADFMS sont suffisantes pour les patients de plus de 14 ans.**

**Le CES Nutrition humaine souligne que le produit a une teneur en acides aminés soufrés très inférieure à celles des profils de référence établis par la FAO et l'OMS pour l'ensemble de la population cible. Le CES conclut que ce produit utilisé seul ne permet pas d'assurer la couverture des besoins en acide aminés soufrés des patients et qu'il doit impérativement être associé à un mélange d'acides aminés sans phénylalanine et riche en acides aminés soufrés. Les niveaux de cette supplémentation doivent être définis par les prescripteurs en tenant compte de l'apport protéique total et de la teneur en acides aminés soufrés des protéines consommées par les patients, en incluant les aliments autorisés.**

#### Apports en glucides et en fibres

Le pétitionnaire indique que le produit contient 0,9 g de fibres et 2,9 g de glucides pour 100 mL. Il ne contient pas de sucres.

**Le CES Nutrition humaine ne fait pas de remarque particulière sur ce point.**

#### Apports en lipides

Le produit apporte 1,4 g de lipides pour 100 mL dont 14 mg sous forme d'acide docosahexaénoïque (DHA) provenant d'une huile de microalgues.

Dans les conditions d'usage décrites dans les simulations fournies par le pétitionnaire, les apports totaux en DHA sont de :

- 39,2 mg/j pour les garçons et les filles de 3 à 6 ans ;
- 64,4 mg/j pour les filles de 7 à 10 ans ;
- 66,5 mg/j pour les garçons de 7 à 10 ans.

Ces apports sont très inférieurs aux 125 mg/j recommandés pour les enfants de 3 à 9 ans (Anses 2011).

Pour les tranches d'âge supérieures, l'évaluation de l'adéquation de la composition du produit aux besoins des patients est rendue impossible par l'usage combiné du produit avec d'autres DADFMS pouvant apporter du DHA et l'absence d'information sur l'apport en DHA des patients dans les simulations fournies par le pétitionnaire.

**Le CES Nutrition humaine relève que les aliments vecteurs de DHA sont exclus du régime des patients atteints de phénylcétonurie et que la teneur en DHA du produit ne suffit pas à compenser l'absence d'aliments vecteurs pour les enfants de 3 à 10 ans. Dès lors, l'usage du produit requiert en parallèle une complémentation alimentaire en DHA.**

**Pour les tranches d'âge supérieures à 10 ans, sur la base des données et des simulations fournies par le pétitionnaire, il n'est pas possible de conclure quant à la couverture des besoins en DHA par le seul produit du pétitionnaire.**

#### Apports en vitamines et minéraux

La comparaison de la composition en vitamines et minéraux du produit avec les limites maximales (exprimées en mg ou en µg/100 kcal) prévues par le règlement délégué (UE) n°2016/128 fait apparaître un dépassement pour de nombreux minéraux (sodium, chlore, calcium, phosphore, magnésium, fer, zinc, manganèse, iode et sélénium) et pour certaines vitamines (A, D3, K, C, B9, B3). Les simulations fournies montrent que le dépassement des limites réglementaires n'est pas associé à un dépassement des limites supérieures de sécurité lorsqu'elles existent. Le pétitionnaire justifie les dépassements des limites réglementaires par la faible teneur en énergie du produit et la nécessité de couvrir les besoins des patients aux différentes tranches d'âge.

**Le CES Nutrition humaine considère qu'un dépassement des limites réglementaires peut se justifier pour permettre aux apports d'atteindre les valeurs nutritionnelles de référence. Toutefois, considérant que le dépassement des limites réglementaires pour la vitamine A, la vitamine C et la vitamine K conduit à des apports compris entre 2 et 14 fois les valeurs nutritionnelles de référence pour les enfants de 3 à 10 ans, il estime que le dépassement est excessif pour ces trois vitamines et dès lors injustifié même si les apports totaux restent inférieurs aux limites de sécurité, lorsqu'elles existent.**

**Pour la vitamine B3, le pétitionnaire ne prend pas en compte, dans ses estimations d'apport, la contribution du tryptophane, dont le métabolisme conduit à la synthèse d'acide nicotinique avec un rendement de 1 mg d'acide nicotinique pour 60 mg de tryptophane (Horwitt, Harper et Henderson 1981). Dans ces conditions, la teneur réelle en équivalent niacine (vitamine B3 préformée + tryptophane/60) du produit est 1,78 fois supérieure à celle décrite par le pétitionnaire et finalement les apports totaux des patients sont environ 1,5 fois supérieurs à ceux estimés dans les simulations. La prise en compte du tryptophane conduit donc à un dépassement de la limite réglementaire non justifié par le pétitionnaire.**

**Le CES Nutrition humaine note que la teneur en phosphore (P) est trop élevée par rapport à celle en calcium (Ca) avec un ratio molaire [Ca]/[P] compris entre 0,65 et 0,67 dans les régimes simulés, ce qui est bien inférieur au ratio minimum de 1,4 recommandé par l'Efsa pour permettre un renouvellement osseux satisfaisant (Efsa 2015).**

**Le CES ajoute que pour les tranches d'âge supérieures à 10 ans, toutes les simulations fournies par le pétitionnaire incluent l'utilisation conjointe d'une autre DADFMS enrichie en vitamines et minéraux. L'évaluation de l'adéquation de la composition du produit aux besoins des patients est strictement dépendante du respect de l'association décrite dans les simulations (nature de la DADFMS associée et de la quantité consommée).**

#### Apports en autres constituants

La choline est également présente dans le produit du pétitionnaire. L'Institute of Medicine (IOM 1998) et l'Efsa (Efsa 2016) ont reconnu le caractère indispensable de la choline. Les aliments sources de choline sont pour la plupart exclus de l'alimentation des patients atteints de phénylcétonurie. Les simulations fournies par le pétitionnaire montrent un apport total en choline compris entre 1,6 à 2 fois les apports satisfaisants (AS) fixés par l'Anses pour les enfants de 3 à 10 ans (Anses 2021). Pour les adolescents de 11 à 17 ans et les adultes, le pétitionnaire ne fournit pas de simulations montrant l'apport en choline du produit seul, mais associé à deux autres DADFMS. Il en résulte un apport en choline inférieur à l'AS pour ces tranches d'âge.

**Le CES Nutrition humaine note que le niveau d'adjonction en choline dans le produit conduit à des apports supérieurs aux AS pour les enfants de 3 à 10 ans. Il n'existe pas de limite de sécurité pour ce nutriment. En revanche, pour les adolescents de 11 à 17 ans et pour les adultes, l'AS n'est pas atteint malgré l'adjonction de deux autres DADFMS. Les aliments sources de choline sont exclus de l'alimentation des patients atteints de phénylcétonurie, le produit du pétitionnaire, même associé à d'autres DADFMS, n'apporte pas suffisamment de choline.**

#### **3.1.4. Comparaison avec les produits sur le marché**

Le pétitionnaire fournit une comparaison de son produit avec quatre produits concurrents.

A quantité de protéines égale, le produit du pétitionnaire apporte plus d'énergie, plus de sodium, de chlore, de calcium, de phosphore, de magnésium et de vitamine A que les autres produits.

Enfin le produit du pétitionnaire contient près de deux fois moins de méthionine et dix fois moins de cystéine que les produits concurrents.

**Le CES « Nutrition humaine » ne fait pas de remarque particulière sur ce point.**

#### **3.1.5. Études réalisées avec le produit**

Le pétitionnaire a mené une étude de tolérance digestive, palatabilité et adhésion réalisée avec le produit auprès de seize patients âgés de 16 à 46 ans. Les participants ont consommé pendant une semaine le produit du pétitionnaire ou le même produit avec un arôme différent, au moins une fois par jour. Les résultats de cette étude sont positifs en termes d'appréciation et d'acceptation du produit. Un sujet a éprouvé des effets indésirables d'ordre digestif après la consommation du produit.

Le pétitionnaire mentionne également une étude multicentrique randomisée ouverte chez l'adulte visant à montrer la supériorité des produits à base de GMP par rapport aux mélanges d'acides aminés lors de la reprise du traitement chez des patients adultes atteints de phénylcétonurie. Cette étude comporte notamment un suivi des concentrations plasmatiques en phénylalanine et des mesures de densité minérale osseuse. Les résultats de cette étude ne sont pas joints au dossier du pétitionnaire.

**En l'absence de données disponibles, le CES Nutrition humaine ne peut se prononcer sur la capacité du produit à permettre le maintien des concentrations plasmatiques en phénylalanine dans les intervalles souhaités et la préservation de la densité minérale osseuse des patients.**

### 3.1.6. Données technologiques

Le pétitionnaire fournit les fiches techniques de tous les ingrédients, à l'exception de la choline. Il indique qu'avant son ouverture, le produit a une durée de conservation d'un an et qu'après l'ouverture, il doit être conservé au réfrigérateur et consommé dans les 24 h. Les résultats de l'étude de stabilité fournie en appui de ces informations ne mentionnent pas les conditions de réalisation de l'étude de stabilité (durée, température).

**Le CES Nutrition humaine relève que les justificatifs apportés par le pétitionnaire pour attester la stabilité de la composition nutritionnelle du produit sont incomplets et ne permettent pas de valider la durée de conservation avant l'ouverture du produit.**

### 3.1.7. Projet d'étiquetage

Le projet d'étiquetage comporte les mentions exigées par la réglementation pour les DADFMS.

Il mentionne, dans le tableau de composition, la présence de 15 mg de phénylalanine par bouteille de produit.

**Le CES Nutrition humaine estime que le projet d'étiquetage devrait indiquer le besoin d'une complémentation en DHA pour tous les patients et en choline pour les enfants de 11 à 17 ans et pour les adultes.**

**De plus, en l'absence d'éléments sur les femmes enceintes ou allaitantes, le CES Nutrition humaine considère qu'elles ne font pas partie de la population cible. Cette information devrait figurer sur le projet d'étiquetage.**

### 3.1.8. Conclusions du CES Nutrition humaine

**Le produit est une DADFMS destinée à la prise en charge des patients de plus de 3 ans atteints de maladies du métabolisme des acides aminés notamment de phénylcétonurie. En l'absence d'information sur l'adéquation de la composition du produit aux besoins des femmes enceintes ou allaitantes atteintes de phénylcétonurie, le CES Nutrition humaine n'a pas pu évaluer l'adéquation du produit pour cette population et considère qu'elle n'est pas la cible du produit.**

Le CES Nutrition humaine note que la teneur en acides aminés soufrés de ce produit est très inférieure à celle des protéines de référence FAO/OMS pour les enfants de 3 à 10 ans. Pour cette tranche d'âge, cette faible teneur en acides aminés soufrés ne peut être que très partiellement compensée par l'apport provenant des protéines issues des aliments dont la consommation est autorisée. Au total, l'apport en protéines, pourtant supérieur aux recommandations, ne permet pas un apport suffisant en acides aminés soufrés. Pour cette tranche d'âge, il en résulte un risque pouvant affecter la croissance.

Le CES Nutrition humaine note également que l'association du produit avec un mélange d'acides aminés sans phénylalanine et riche en acides aminés soufrés, comme suggéré par le pétitionnaire dans les simulations, pourrait permettre d'assurer la couverture du besoin en acides aminés soufrés mais uniquement pour les patients de plus de 14 ans. Néanmoins, il n'est pas possible de se prononcer de façon générale sur l'adéquation du produit aux besoins de patients lorsqu'il est associé à d'autres DADFMS, car celle-ci dépend de la composition et de l'apport de ces autres DADFMS.

Le CES Nutrition humaine souligne que la teneur en DHA du produit ne permet pas d'atteindre les références nutritionnelles pour cet acide gras polyinsaturé dans le régime des patients jusqu'à 10 ans. Son usage requiert donc en parallèle une complémentation alimentaire en DHA. S'agissant de la choline, en raison de l'insuffisance d'apport chez les patients âgés de 11 ans et plus, il est nécessaire de compléter leur régime par des aliments autorisés vecteurs de choline.

Le CES Nutrition humaine note également que certains dépassements des limites réglementaires d'adjonction en vitamines et minéraux peuvent être liés à la faible teneur en énergie et la nécessité d'atteindre des apports proches des références nutritionnelles aux différents âges. Ce n'est pas le cas pour la vitamine B3, dont les apports ont été mal estimés par le pétitionnaire, et pour les vitamines A, C et K pour lesquelles l'usage du produit conduit à des apports supérieurs aux références nutritionnelles pour les enfants de 3 à 10 ans. Dans le cas du phosphore et pour cette tranche d'âge, le dépassement de la limite réglementaire est également associé à un ratio  $[Ca]/[P]$  trop faible, susceptible d'affecter leur densité minérale osseuse.

Enfin, le CES Nutrition humaine note que pour les patients à partir de 10 ans, il n'est pas possible d'évaluer, de façon générale, l'adéquation de la composition du produit aux besoins des patients atteints de phénylcétonurie car dans les simulations fournies par le pétitionnaire, celui-ci est systématiquement utilisé en association avec d'autres DADFMS enrichies en vitamines et minéraux. L'évaluation du produit est donc dépendante de la composition de ces autres DADFMS et des quantités consommées par les patients.

En conclusion, le CES Nutrition humaine considère que, du fait de sa trop faible teneur en acides aminés soufrés, le produit proposé ne convient pas pour les besoins des patients atteints de phénylcétonurie s'il constitue la seule DADFMS du régime.

#### 4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les conclusions du CES Nutrition humaine et estime que le dossier ne permet pas de démontrer que la composition du produit répond aux exigences nutritionnelles des patients de

3 ans et plus atteints de phénylcétonurie dans la catégorie alléguée<sup>2</sup>, dans la mesure où les propositions du pétitionnaire pour compenser le caractère incomplet de son produit ne comportent pas de combinaison probante permettant d'atteindre la couverture complète des besoins nutritionnels des patients visés.

Pr Benoît Vallet

## MOTS-CLES

DADFMS, maladie métabolique, phénylalanine

FSMP (Food for special medical purposes), metabolic disease, phéylketonuria, phenylalanine.

## BIBLIOGRAPHIE

- Anses. 2011. *Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. Rapport d'expertise collective. Saisine 2006-SA-0359.* Anses (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2006sa0359Ra.pdf>.
- Anses. 2019. *Avis de l'Anses relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS pour les enfants de 4 à 17 ans.* Anses (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2017SA0142.pdf>, 41 p.
- Anses. 2021. *Actualisation des références nutritionnelles françaises en vitamines et minéraux. Rapport d'expertise collective. Saisine 2018-SA-0238.* Anses (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2018SA0238Ra.pdf>.
- Efsa. February 2006. *Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals.* [https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa\\_rep/blobserver\\_assets/ndatolerabl euil.pdf](https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa_rep/blobserver_assets/ndatolerabl euil.pdf).
- Efsa. 2015. *Scientific Opinion on Dietary Reference Values for phosphorus.* <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4185>.
- Efsa. 2016. *Dietary Reference Values for choline.* <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4484>.
- FAO. 2013. *Dietary protein quality evaluation in human nutrition. Report of an FAO expert consultation.* <https://www.fao.org/ag/humannutrition/35978-02317b979a686a57aa4593304ffc17f06.pdf>.
- Horwitt, M. K., A. E. Harper et L. M. Henderson. 1981. "Niacin-tryptophan relationships for evaluating niacin equivalents." *Am J Clin Nutr* 34 (3): 423-7. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/ajcn/34.3.423>.
- IOM. 1998. *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline.* <https://doi.org/10.17226/6015>.

---

<sup>2</sup> Aliments incomplets du point de vue nutritionnel qui, avec une composition normale ou adaptée pour répondre aux besoins propres à une pathologie, un trouble ou une maladie, ne peuvent pas constituer la seule source d'alimentation, au sens du point 1c de l'article 2 du règlement (UE) n°2016/128.